

◆ 乳腺肿瘤

Semi-quantitative dynamic contrast enhanced MRI for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

ZHAO Li-yun, ZHOU Chun-wu*, LI Jing, ZHANG Ren-zhi

(Department of Diagnostic Radiology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of semi-quantitative parameters in dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) for predicting final pathologic response in primary breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy (NAC). **Methods** Totally 48 patients with pathologically proved infiltrating ductal carcinoma through core needle puncture biopsy underwent DCE-MRI before NAC and 2 cycles after the beginning of treatment. Semi-quantitative parameters (S_{max} , $SI_2\%$ and $SI_{peak}\%$) were obtained by two ROI methods (ROI_{whole} and ROI_{hs}). The patients were categorized as non-major histological response (NMHR) group and major histological response (MHR) group according to histological response evaluated using Miller & Payne system. The changes of semi-quantitative parameter 2 cycles after NAC were compared between MHR group and NMHR group. Areas under ROC for parameters predicting NAC were compared between ROI_{whole} and ROI_{hs} . **Results** Among 48 patients, 35 were grouped into NMHR group and 13 into MHR group. Changes in kinetic parameters (S_{max} , $SI_2\%$ and $SI_{peak}\%$) obtained by ROI_{whole} were -54.6% (-86.8% to -19.8%), -54.5% (-88.5% to -13.3%) and -23.3% (-63.5% to 28.1%) in MHR group, while were -14.7% (-68.8% to 113.8%), -18.7% (-74.3% to 228.6%) and 1.0% (-54.5% to 29.6%) in NMHR group, respectively (all $P < 0.05$). Changes of kinetic parameters obtained by ROI_{hs} were -57.3% (-82.2% to 15.3%), -41.1% (-84.3% to -16.8%) and -19.3% (-58.0% to 5.8%) in MHR group, while were -10.5% (-49.4% to 130.8%), -13.0% (-55.1% to 216.7%) and -3.9% (-55.7% to 51.2%) in NMHR group, respectively (all $P < 0.01$). No significant difference of areas under ROC curve for kinetic parameters predicting NAC between the two ROI methods (ROI_{whole} and ROI_{hs}) was found ($P = 0.85, 0.61$ and 0.84). **Conclusion** Semi-quantitative dynamic parameters of DCE-MRI can predict final pathologic response of primary breast cancer 2 cycles after NAC. ROI methods have no obvious impact on DCE-MRI semi-quantitative parameters.

[Key words] Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Neoadjuvant chemotherapy

动态增强 MRI 半定量参数预测乳腺癌新辅助化疗疗效

赵莉芸, 周纯武*, 李 静, 张仁知

(北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科, 北京 100021)

[摘要] **目的** 探讨动态对比增强 MRI(DCE-MRI)半定量参数预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的价值。**方法** 对 48 例经核心针穿刺证实为乳腺浸润性癌的患者分别于 NAC 前和 NAC 2 周期后行 DCE-MRI, 采用两种 ROI 选取方法 (ROI_{whole} 法和 ROI_{hs} 法)测量最大线性斜率(S_{max})、第二期强化程度($SI_2\%$)和峰值强化程度($SI_{peak}\%$)。按照 Miller & Pay-

[作者简介] 赵莉芸(1981—),女,山西长治人,在读博士。研究方向:乳腺影像诊断。E-mail: wanghong188@sohu.com

[通讯作者] 周纯武,北京协和医学院 中国医学科学院肿瘤医院影像诊断科,100021。E-mail: cjr_zhouchunwu@vip.163.com

[收稿日期] 2013-07-20 **[修回日期]** 2013-09-30

ne 病理疗效分级系统,将患者分为组织学非显著反应(NMHR)组和组织学显著反应(MHR)组,比较两组 NAC 2 周期后各参数的变化值及两种方法测得的参数预测乳腺癌 NAC 疗效的 ROC 曲线下面积。**结果** 48 例中,NMHR 组 35 例,MHR 组 13 例。MHR 组中应用 ROI_{whole} 法测得的 S_{max}、SI₂% 和 SI_{peak}% 的变化值分别为 -54.6%(-86.8%~-19.8%)、-54.5%(-88.5%~-13.3%)和 -23.3%(-63.5%~28.1%),NMHR 组应用 ROI_{whole} 法得到的参数变化值分别为 -14.7%(-68.8%~113.8%)、-18.7%(-74.3%~228.6%)和 1.0%(-54.5%~29.6%),差异有统计学意义(P 均 < 0.05);MHR 组应用 ROI_{hs} 法测得的参数变化值分别为 -57.3%(-82.2%~15.3%)、-41.1%(-84.3%~-16.8%)和 -19.3%(-58.0%~5.8%),NMHR 组应用 ROI_{hs} 法得到的参数变化值分别为 -10.5%(-49.4%~130.8%)、-13.0%(-55.1%~216.7%)和 -3.9%(-55.7%~51.2%),差异亦有统计学意义(P 均 < 0.01)。两种方法测得的 S_{max}、SI₂% 和 SI_{peak}% 的变化值预测 NAC 疗效的 ROC 曲线下面积的差异无统计学意义(P=0.85、0.61 和 0.84)。**结论** DCE-MRI 半定量参数可早期预测乳腺癌 NAC 的疗效;ROI 选取方法对参数预测价值的影响不大。

[关键词] 乳腺肿瘤;磁共振成像;新辅助化疗

[中图分类号] R737.9; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2013)11-1751-05

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)已成为局部进展期乳腺癌的标准治疗方式。近年来,众多研究者^[1-2]试图通过评价 NAC 早期疗效,预测化疗的最终疗效,以避免过度治疗或治疗不足。NAC 有效的乳腺癌局部血流在化疗第 1 周期即有下降,此时肿瘤体积尚无明显变化^[3],提示监测肿瘤内部血流改变可早期评价 NAC 疗效。动态对比增强 MRI(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)半定量参数可间接反映组织内对比剂浓度变化和肿瘤内部的血流信息,有望更好地协助临床评价、预测化疗效果。本研究旨在探讨 DCE-MRI 半定量参数早期预测乳腺癌 NAC 疗效的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 5 月—2013 年 4 月于我院接受 NAC 的乳腺癌患者。纳入标准:①经核芯针穿刺病理证实为乳腺浸润性癌;②NAC 前和化疗 2 周期后均行 MR 检查;③经过 4 周期化疗后于我院接受外科手术,并进行病理疗效评价。排除数据采集失败(1 例)、NAC 2 周期病灶消失而无法测量(2 例)及哺乳期患者(1 例),最终 48 例入组,均为女性,年龄 31~63 岁,中位年龄 49 岁。NAC 中,采用紫杉醇+表柔比星(TE)方案 32 例,紫杉醇+卡铂(PC)方案 16 例,治疗中均未更换化疗方案。

1.2 病理疗效评价 采用 Miller & Payne 病理疗效评价系统^[4]评价术后标本,1 级为肿瘤细胞数量无变化;2 级为肿瘤细胞减少比例 ≤ 30%;3 级为肿瘤细胞明显减少,比例介于 30%~90%;4 级为肿瘤细胞减少比例 ≥ 90%;5 级为所有切片均无浸润癌残存,可见残存的导管内癌成分。1~3 级归为组织学非显著反应(non-major histological response, NMHR)组,4 和 5 级为组织学显著反应(major histological response,

MHR)组。

1.3 仪器与方法 采用 GE Signa Excite HD 3.0T 超导 MR 仪,乳腺表面相控阵专用线圈。嘱患者俯卧,双乳自然悬垂于线圈洞穴内。常规行轴位、矢状位、冠状位定位扫描后,行 T2W 脂肪抑制序列轴位扫描,参数:TR 3800 ms,TE 80 ms,矩阵 384×224,NEX 2,层厚 5 mm,层间隔 1 mm,FOV 34 cm×34 cm。之后行矢状位 DCE-MRI,乳腺容积成像(volume imaging for breast assessment, VIBRANT)3D 序列参数:TE 1.9 ms,翻转角 10°,矩阵 288×192,NEX 1,层厚 3.8 mm,无间隔,FOV 24 cm×24 cm,每期扫描时间 35~45 s,共 10 期(1 期蒙片扫描和 9 期增强扫描)。以高压注射器经肘静脉注入对比剂 Gd-DTPA,剂量 0.15 mmol/kg 体质量,流率 3 ml/s,注射后用 20 ml 生理盐水冲洗。

1.4 数据处理 于 GE AW 4.4 后处理工作站上,通过 Functool 后处理软件获得以下半定量参数:最大线性斜率(maximum steepest, S_{max}),即动态增强扫描过程中最快的单期扫描强化率,绘制时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)时自动生成;第二期强化程度(SI₂%),即多期动态增强扫描第二期(增强扫描第一期)的相对强化程度,计算公式:SI₂%=(第二期信号强度-初始信号强度)/初始信号强度×100%;峰值强化程度(SI_{peak}%),即动态增强扫描过程中的最大相对强化程度,计算公式:SI_{peak}%=(峰值信号强度-初始信号强度)/初始信号强度×100%。采用以下两种 ROI 选取方法绘制 TIC 并测量相关参数:ROI 方法一(ROI_{whole}),选取病灶最大矢状面图像,沿肿瘤边缘勾画整个病灶,尽量避开坏死及血管区;ROI 方法二(ROI_{hs}),选取增强早期病灶实质部分强化最显著的区域。

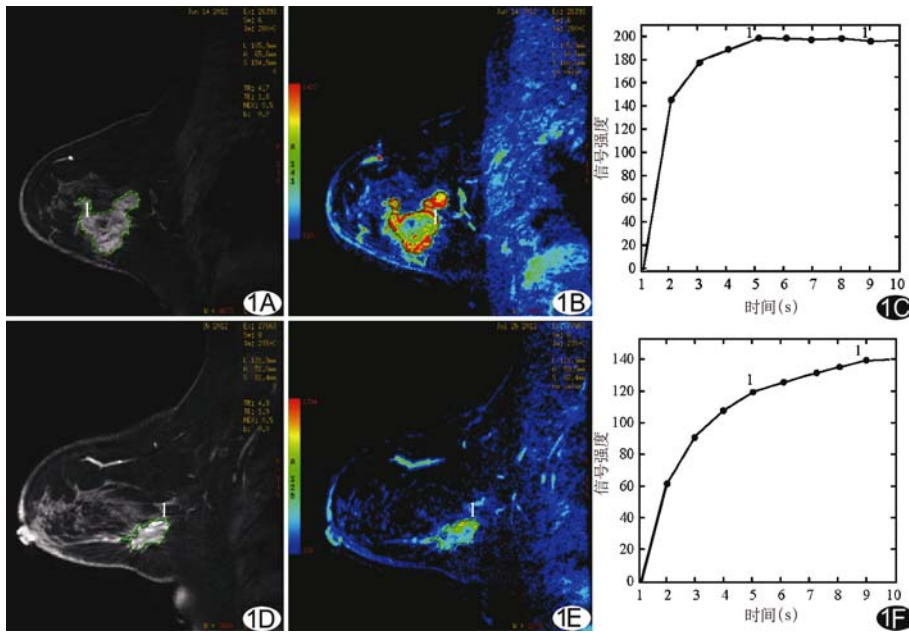


图 1 患者 40 岁, 乳腺浸润性导管癌 II 级, NAC 4 周期达 MHR。NAC 前 DCE-MRI 矢状位图像 (A) 示肿物位于左乳外下象限, 不均匀强化; S_{max} 伪彩图 (B) 示 ROI_{whole} 法测得的肿物 S_{max} 值为 1073.0; TIC 为“速升-平台型”(C), $SI_2\%$ 及 $SI_{peak}\%$ 值分别为 145.5% 和 198.6%; NAC 2 周期后 DCE-MRI 矢状位图像 (D) 示肿物缩小, S_{max} 伪彩图 (E) 示 ROI_{whole} 法测得的肿物 S_{max} 值为 416.4; TIC 为“缓升型”(F), $SI_2\%$ 及 $SI_{peak}\%$ 值明显下降, 分别为 63.0% 和 140.0%

1.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件, 分别比较 MHR 组及 NMHR 组化疗前与 NAC 2 周期后的半定量参数值和各参数的变化值。对符合正态分布者行两独立样本 *t* 检验, 非正态分布者行非参数检验 (Mann-Whitney U 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。参数变化值 = (NAC 2 周期后参数值 - 基线参数值) / 基线参数值。运用 Medcalc 12.7 软件绘制 ROC 曲线, 获得曲线下面积和最大 Youden 指数, 找到早期预测乳腺癌 NAC 疗效的最佳参数及其诊断阈值, 比较 ROI_{whole} 法和 ROI_{hs} 法测得的参数值预测乳腺癌 NAC 疗效的 ROC 曲线下面积。

2 结果

2.1 患者临床资料及病理疗效评价 48 例中, NMHR 组 35 例, MHR 组 13 例。NAC 后 45 例乳腺癌患者接受改良根治术, 3 例接受保乳术。

2.2 MR 半定量参数预测乳腺癌 NAC 疗效 NMHR 组中, 以 ROI_{whole} 法测得的 S_{max} 和 $SI_2\%$ 在 NAC 2 周期后较化疗前有所下降, 且差异有统计学意义 ($P = 0.04, 0.01$); 以 ROI_{hs} 法测得的所有参数及 ROI_{whole} 法测得的 $SI_{peak}\%$ 在化疗前和 NAC 2 周期后的差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。MHR 组中, 所有参数化疗前和 NAC 2 周期后差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 即化疗 2 周期后各参数值均下降 (图 1)。NAC 前的基线参数值在两组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两种方法测得的参数变化值 (即 ΔS_{max} 、 $\Delta SI_2\%$ 及 $\Delta SI_{peak}\%$) 在 NMHR 组和 MHR 组间差异均有统计学意义 (表 1、图 1)。

2.3 各参数预测 NAC 疗效的效能比较 以 ROI_{whole} 法和 ROI_{hs} 法测得的 ΔS_{max} 、 $\Delta SI_2\%$ 及 $\Delta SI_{peak}\%$ 为评价参数绘制 ROC 曲线, 结果见表 2; 两种 ROI 选取方法测得的 3 个参数的 ROC 曲线下面积的差异均无统计学意义 ($P = 0.85, 0.61, 0.84$)。

3 讨论 目前国内外研究^[5-6]采用不同的 ROI 选取方法测量 DCE-MRI 参数。Pickles 等^[7]认为, 与 ROI_{whole} 法相比, 采用 ROI_{hs} 法可以更好、更早地预测乳腺癌 NAC 疗效; 也有学者^[8]推荐采用 ROI_{whole} 法, 因其测得

表 1 新辅助化疗 2 周期后 MHR 和 NMHR 组间半定量参数变化值的比较 (% , M)

组别	ROI _{whole} 法			ROI _{hs} 法		
	ΔS_{max}	$\Delta SI_2\%$	$\Delta SI_{peak}\%$	ΔS_{max}	$\Delta SI_2\%$	$\Delta SI_{peak}\%$
MHR 组 (n=13)	-54.6	-54.5	-23.3	-57.3	-41.1	-19.3
	(-86.8~ -19.8)	(-88.5~ -13.3)	(-63.5~ 28.1)	(-82.2~ 15.3)	(-84.3~ -16.8)	(-58.0~ 5.8)
NMHR 组 (n=35)	-14.7	-18.7	1.0	-10.5	-13.0	-3.9
	(-68.8~ 113.8)	(-74.3~ 228.6)	(-54.5~ 29.6)	(-49.4~ 130.8)	(-55.1~ 216.7)	(-55.7~ 51.2)
Z 值	-5.09	-4.49	-3.26	-5.01	-4.51	-3.49
P 值	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01

表 2 新辅助化疗 2 周期后各参数变化值预测 NMHR 的 ROC 相关参数

参数	曲线下面积	最大 Youden 指数	诊断阈值(%)	敏感度(%)	特异度(%)	P 值
ROI _{whole} 法						
ΔS_{max}	0.888	0.624	-45.3	76.9	85.7	<0.01
$\Delta SI_2\%$	0.822	0.550	-50.0	69.2	85.7	<0.01
$\Delta SI_{peak}\%$	0.726	0.378	-10.4	69.2	68.6	0.01
ROI _{hs} 法						
ΔS_{max}	0.897	0.769	-51.8	76.9	100	<0.01
$\Delta SI_2\%$	0.853	0.600	-16.8	100	60.0	<0.01
$\Delta SI_{peak}\%$	0.743	0.446	-12.6	84.6	60.0	<0.01

的参数代表整个瘤体对治疗的反应。本研究结果显示,尽管 ROI_{whole}法和 ROI_{hs}法测得的半定量参数值不同,但均可早期评价 NAC 疗效,且评价效能的差异无统计学意义。关于 DCE-MRI 参数测量时 ROI 的选取方法还需多中心、大样本研究进一步证实并规范化。

传统化疗药物具有细胞毒性,但可通过多种机制直接或间接发挥抗血管生成作用,如肿瘤细胞坏死、凋亡引起肿瘤血管减少,诱导血管内皮细胞凋亡及直接抑制肿瘤血管生成等。在化疗有效的乳腺癌灶,化疗早期,随着肿瘤血管数量减少和管壁通透性下降,局部血流灌注也会减低,肿瘤强化程度亦随之下降。本研究中 MHR 组和 NMHR 组半定量参数在 NAC 2 周期后均有下降,仅下降程度有所不同。Li 等^[9]研究显示,NAC 2 周期后病理缓解组的灌注参数明显下降,而无缓解组的参数值下降不大甚至略有增加,可能主要与样本来源非随机化而产生的选择性偏倚,或目前各类研究采用的病理反应性评价标准不一有关。

S_{max} 为 TIC 上升最为陡峭的一段增强斜率值,代表平衡前期癌灶内对比剂浓度的变化,可间接反映肿瘤血流灌注及血管通透性。TIC 上升段越陡峭,表明瘤体内的新生血管越丰富,且血管通透性越高。有研究^[10]报道,在诸多反映乳腺病变微血管密度的 DCE-MRI 参数中, S_{max} 是较为敏感的指标。本组资料亦显示, S_{max} 预测乳腺癌 NAC 疗效的效能相对较高,而 $SI_{peak}\%$ 的预测效能则较低。

从理论上讲,肿瘤对化疗药物的吸收依赖于局部血流灌注和毛细血管通透性,因此肿瘤微血管密度较高者化疗效果会更好。本研究显示,各基线参数值在 MHR 组和 NMHR 组间的差异无统计学意义,提示仅依赖化疗前的参数尚不能预测 NAC 的最终疗效。分析原因,化疗效果除与化疗前肿瘤局部血流灌注有关外,还与化疗方案、化疗周期、肿瘤大小、临床分期及激素受体状态等因素相关,因此不能单纯依赖化疗前肿瘤血供情况预测 NAC 疗效。

本研究的主要局限性:首先,病理 Miller & Payne 分级系统以肿瘤细胞数量的变化作为评判标准,而 DCE-MRI 通过肿瘤内部血流变化评估 NAC 疗效,两者并不完全相关,如 NAC 后某些肿瘤内部发生坏死或肿瘤明显缩小,而残余瘤体的血流灌注并未改变甚至有所增加,此时病理评价与影像评估间存在不一致性;其次,本研究选择 NAC 2 周期结束时作为疗效评价的时间点,但有学者^[3,11]报道 NAC 1 周期后肿瘤局部血流即有改变,提示有可能在化疗的更早期预测 NAC 疗效,争取更有效的治疗时间。

综上所述,DCE-MRI 半定量参数可早期预测化疗的最终疗效;ROI 选取方法对参数预测价值的影响不大,而化疗前半定量参数预测 NAC 疗效的能力尚不足。

[参考文献]

- [1] Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol*, 2012,22(1):18-25.
- [2] Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: Initial results. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 191(5):1331-1338.
- [3] Wasser K, Klein SK, Fink C, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution. *Eur Radiol*, 2003,13(1):80-87.
- [4] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast*, 2003, 12(5):320-327.
- [5] de Bazelaire C, Calmon R, Thomassin I, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study. *BMC Cancer*, 2011,11:361.
- [6] 李洁,张晓鹏,曹崑,等.乳腺癌新辅助化疗后血流动力学变化的动态增强 MRI 研究. *中国医学影像技术*,2007,23(3):397-400.
- [7] Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, et al. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2005,91(1):1-10.

- [8] Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20):6580-6589.
- [9] Li SP, Taylor NJ, Makris A, et al. Primary human breast adenocarcinoma: Imaging and histologic correlates of intrinsic susceptibility-weighted MR imaging before and during chemotherapy. *Radiology*, 2010, 257(3):643-652.
- [10] 汤光宇,肖湘生,刘勇,等. 乳腺病变动态增强 MRI 与血管生成的相关性. *中华放射学杂志*, 2007, 41(11):1205-1208.
- [11] Li X, Welch EB, Arlinghaus LR, et al. A novel AIF tracking method and comparison of DCE-MRI parameters using individual and population-based AIFs in human breast cancer. *Phys Med Biol*, 2011, 56(17):5753-5769.

Ectopic intrauterine device in bladder combined with stone: Case report 宫内节育器膀胱异位合并结石形成 1 例

张忠磊, 贺 祎

(湖北医药学院附属太和医院超声影像科, 湖北 十堰 442000)

[Key words] Bladder; Intrauterine devices; Ultrasonography [关键词] 膀胱; 宫内节育器; 超声检查
[中图分类号] R169.4; R445.1 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2013)11-1755-01



图 1 宫内节育器膀胱异位合并结石形成 A. 超声示膀胱内见分叉状强回声团, 子宫内见一个 IUD 回声; B. X 线平片示盆腔内见 IUD 及膀胱投影区内高密度影; C. 膀胱镜见膀胱前壁节育器合并结石

患者女, 36 岁, 孕 4 产 2, 下腹坠胀数年, 反复出现尿频、尿急、尿痛、血尿 2 年; 自述 10 年前于产后置入宫内节育器 (intrauterine device, IUD), 自诉 IUD 脱落, 5 年前再次于产后在当地医院置入 IUD。超声: 子宫形态大小正常, 肌层回声均匀, 宫腔内见 IUD 回声, 位置正常; 膀胱内见分叉状斑片状强回声, 后方伴声影, 上缘悬吊于膀胱前壁, 改变体位后出现轻微摆动, 但未向重力方向移动 (图 1A)。超声提示: IUD 位置正常; 膀胱内强回声团, 结合病史考虑节育器膀胱内异位合并结石形成可能。X 线片于盆腔可见节育器及膀胱投影区内高密度影 (图 1B)。膀胱镜: 膀胱前壁内侧见 IUD 及其尾丝, 表面附着结石, 悬吊于膀胱 (图 1C), 遂取出节育器及其结石。

讨论 置入 IUD 是一种安全、有效、简便、经济、可逆的节育方法。IUD 离开正常子宫腔称为异位, 包括 IUD 部分或全部嵌入子宫肌层或异位于腹腔、阔韧带, 主要见于子宫穿孔, 包括急性穿孔 (放置过程中穿孔) 及慢性穿孔 (放入后压迫宫壁逐渐移入子宫肌层所致)。引起子宫穿孔的常见原因有子宫较脆弱 (如哺乳期、妊娠期), 子宫过倾过屈、畸形子宫, 操作粗暴、技术不熟练, IUD 型号选择与宫腔不匹配, IUD 断裂后尖锐部分刺入肌层而逐渐穿出等。节育器异位于膀胱者较少见。本例置入 2 次节育器, 超声于宫内正常位置仅见一个 IUD 回声; 回顾病史, 可能为第一次置入的 IUD 异位, 子宫慢性穿孔, IUD 穿破子宫肌层及膀胱壁, 致其异位于膀胱, 引发前述临床症状。置入 IUD 后应定期超声检查, 以尽早发现 IUD 异位、穿孔、下移、脱落等; 当患者出现泌尿系感染症状时, 应及时行膀胱及子宫超声检查。

[作者简介] 张忠磊 (1978—), 男, 湖北十堰人, 本科, 主治医师。

E-mail: liaowuwu@163.com

[收稿日期] 2013-04-08 [修回日期] 2013-05-10